Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Das Plasma- und Erythrocytenvolumen in verschiedenen Phasen der renovaskulären Hypertonie der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Georg Schultze
aus Hagenbach

1970

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Das Plasma- und Erythrocytenvolumen in verschiedenen Phasen der renovaskulären Hypertonie der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Georg Schultze
aus Hagenbach

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr. med. Max S c h w a b

Korreferent: Professor Dr. med. Hans Ludwig T h r o n

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9. Juni 1970

Für meine Eltern und Brigitte

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

I Einleitung

Literaturübersicht und Fragestellung 5

II Methodik

a) Tierhaltung 7

b) Experimentelle Erzeugung des Hochdrucks 7

c) Messung des Blutdrucks 7

d) Auswahl der Tiere für die Untersuchung 8

e) Bestimmung und Berechnung des Blutvolumens 8

f) Zur Frage der Bezugsgrößen 14

g) Statistik 16

III Ergebnisse

a) Plasmavolumen 17

b) Erythrocytenvolumen 18

c) Blutvolumen 19

d) Venöser Hämatokrit, Körperhämatokrit und Faktor 20

IV Besprechung der Ergebnisse

a) Vergleich der ermittelten Normalwerte mit Normalwerten in der Literatur 22

b) Veränderungen des Blutvolumens in einer frühen und späten Phase der experimentellen renovaskulären Hypertonie 24

V Diskussion 26

a) Nierenfunktion bei experimenteller renovaskulärer Hypertonie 27

b) Die Rolle des Kapazitätsgefäßsystems 39

Seite

VI Zusammenfassung 41

LITERATURVERZEICHNIS 43

ANHANG: Tabellen A - E 52

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BV	= Blutvolumen
Cr	= Chrom
EV	= Erythrocytenvolumen
ECV	= Extrazellulärvolumen
Hkt	= Hämatokrit
H_1	= hypertensive Ratten 3 Wochen nach Klammerung
H_2	= hypertensive Ratten 9 Wochen nach Klammerung
H_3	= hypertensive Ratten 9 und mehr Wochen nach Klammerung
KG	= Körpergewicht
KO	= Körperoberfläche
MW	= Mittelwert
n	= Zahl der Untersuchungen
N_1	= normotensive Ratten 3 Wochen nach Klammerung
N_2	= normotensive Ratten 9 Wochen nach Klammerung
PV	= Plasmavolumen
RIHSA	= Radio Iodinated Human Serum Albumine
S.D.	= Standardabweichung
TF/P - Natriumquotient	= Quotient der Natriumkonzentrationen in Tubulusflüssigkeit und Plasma

EINLEITUNG

Bisher wurde nur in wenigen Fällen über Bestimmungen des Blutvolumens bei der renovaskulären Hypertonie des Menschen und im Tierversuch infolge ein- oder doppelseitiger Stenose der Nierenarterien berichtet.

SLATON und BIGLIERI (1) fanden bei sechs Patienten mit Nierenarterienstenose und sekundärem Hyperaldosteronismus, bei denen die Hypertonie durch eine spätere Operation beseitigt werden konnte, eine deutliche Erniedrigung des Plasma- und Erythrocytenvolumens. Diese Beobachtung wurde von FROHLICH u. Mitarb. (2) bei 15 Hypertonikern mit ein- und doppelseitiger fibromuskulärer Hyperplasie der Nierenarterie bestätigt. Bei sieben männlichen und sechs weiblichen Patienten mit renovaskulärer Hypertonie fand OFFERMANN (3) eine signifikante Verkleinerung des Plasmavolumens (Jod^{125}-RIHSA). Das Erythrocytenvolumen (Cr^{51}) war bei den Männern nur geringfügig, bei den Frauen dagegen deutlich vermindert.

Im Gegensatz hierzu fanden einige Autoren eine Vergrößerung des Plasmavolumens während der Entwicklung der experimentellen renovaskulären Hypertonie der Ratte.
FLOYER und RICHARDSON (4) bestimmten mit Evans blue das Plasmavolumen bei vier Paaren in Parabiose vereinigter Ratten vor und ein bis zwei Wochen nach Anlegen eines Silberklipps an die Nierenarterie des Tieres A. Bei beiden Partnertieren wurde eine Vergrößerung des Plasmavolumens festgestellt, die bei den Tieren mit Klammer (A) durchschnittlich 3,5 %, bei den Tieren ohne Klammer (B) 10 % betrug. Auf die unterschiedliche Zunahme wird später eingegangen.
Bereits drei Tage nach Klammerung der Nierenarterie und kontralateraler Nephrektomie fanden LEDINGHAM und COHEN (5) durch Bestimmung mit Evans blue eine Vergrößerung des Plasmavolumens. Sieben Tage nach der Operation wurden die

höchsten Werte gefunden und nach vierzehn Tagen lagen die meisten Werte bei anhaltender Hypertonie wieder im Normbereich. Eine Kontrollgruppe mit weitem Klipp zeigte bei unverändertem Blutdruck in den ersten Tagen eine deutlich geringere Zunahme des Plasmavolumens, das nach 14 Tagen in allen Fällen wieder normal war. Einseitige Nephrektomie allein veränderte weder den Blutdruck noch das Plasmavolumen.

Von den gleichen Autoren (6) wurde bei drei Tieren während der akuten Rückbildung der renovaskulären Hypertonie das Erythrocytenvolumen mit Cr^{51} und das Plasmavolumen mit Evans blue bestimmt. Die mittlere Dauer des Hochdrucks betrug 68 Tage (19 bis 156) nach Klammerung einer Nierenarterie und kontralateraler Nephrektomie. Zwei Stunden nach Entfernung des Silberklipps war bei unverändertem Erythrocytenvolumen das Plasmavolumen infolge gesteigerter Diurese signifikant vermindert.

Diese gegensätzlichen Befunde bei der renovaskulären Hypertonie des Menschen und im Tierversuch waren der Anlaß, die Größe des Bluvolumens in einer frühen und einer späten Phase der experimentellen renovaskulären Hypertonie der Ratte zu bestimmen.

METHODIK

a) Tierhaltung

Die Untersuchungen wurden durchgeführt an männlichen Wistar-Ratten, die sich in Einzelkäfigen befanden. Die Tiere erhielten als Standarddiät Altromin-R (Fa. Altrogge) mit einem Natriumgehalt von 52 mVal/kg und einem Kaliumgehalt von 118 mVal/kg. Ungefähr 18 Stunden vor der Blutvolumenbestimmung wurde das Futter entzogen. Da die Tiere gegenüber Flüssigkeitsentzug empfindlich sind, hatten sie bis zur Untersuchung freien Zugang zu Wasser. (7, 8)

b) Experimentelle Erzeugung des Hochdrucks

Nach den grundlegenden Versuchen von HARTWICH (1932) und GOLDBLATT (1933) wurde von WILSON und BYROM (9) die einseitige Stenosierung der Nierenarterie unter Belassung der kontralateralen Niere zur Induzierung eines anhaltenden Hochdrucks bei der Ratte angegeben. Bei dieser Versuchsanordnung handelt es sich um ein unkompliziertes Modell der renovaskulären Hypertonie, welches noch am ehesten mit der renovaskulären Hypertonie des Menschen infolge einseitiger Nierenarterienstenose verglichen werden kann.
In Nembutalnarkose (Fa. Abott) wird an die linke Nierenarterie ein Silberklipp von 2 mm Breite und einer lichten Weite von 0,20 mm angelegt. Das Gewicht der Tiere betrug zum Zeitpunkt der Klammerung 100 - 150 g.

c) Messung des Blutdrucks

Die Messung des systolischen Blutdrucks wurde in leichter Aethernarkose plethysmographisch am Schwanz der Tiere durchgeführt (10).
In einigen Fällen wurde der arterielle Blutdruck nach Einbinden eines PVC-Katheters (Fa. Braun Melsungen) in die A. carotis mit einem Statham-Element gemessen. Die Druck-

schreibung erfolgte kontinuierlich auf einem Vierfachschreiber der Fa. Schwarzer.

d) Auswahl der Tiere für die Untersuchung

Als normotensive Kontrollgruppen dienten Ratten, bei denen 3 bzw. 9 Wochen nach Scheinoperation (Flankenschnitt und leichte Manipulation am Nierenstiel) das Wundgebiet völlig verheilt war. Der systolische Blutdruck lag bei diesen Tieren in keinem Falle über 135 mm Hg.
Die Versuchsgruppen bestehen aus Tieren, die bei Anlegen des Klipps sehr wenig Blut verloren und gute Wundheilung zeigten. Als hypertensiv galten Tiere, bei denen in den ersten Tagen nach Klammerung mehrfach ein systolischer Druck über 140 mm Hg plethysmographisch gemessen wurde. Nach 14 Tagen bis zum Zeitpunkt der Volumenbestimmung mußten konstante systolische Blutdruckwerte über 165 mm Hg vorliegen (11).

e) Bestimmung und Berechnung des Blutvolumens

Zur Messung des Blutvolumens wird mit hinreichender Genauigkeit die getrennte Bestimmung des Plasma- und Erythrocytenvolumens mit radioaktiven Indikatoren angegeben (12). Dieses Vorgehen ermöglicht unabhängig von der Messung des peripheren Hämatokrit die Berechnung des Körper-Hämatokrit, der bei Veränderungen im Gefäßbereich einen wichtigen Hinweis auf die Strömungsverhältnisse gerade der kleinen Gefäße geben kann (13).
Die möglichen Fehlerquellen, die sich abgesehen von fehlerhafter Technik für die Bestimmung des Plasmavolumens aus dem Austausch von intra- und extravasalem Protein, für die Bestimmung des Erythrocytenvolumens aus der Stabilität der Fixierung des Indikators an die Erythrocyten ergeben, werden in grundlegenden Arbeiten diskutiert (14, 8).

Von einem Spendertier werden etwa 8 ml Blut durch Punktion der V. cava entnommen. Nach Zugabe von 1 ml ACD-Stabilisator und 0,5 ml Liquemin wird 8 Min. bei 1 800 U/min zentrifugiert, das Plasma abgehoben und im Kühlschrank aufbewahrt.
Die Erythrocyten werden nach Zugabe von 10 μC Cr^{51} in Form des Natriumchromats*), 1 ml ACD-Stabilisator und physiologischer Kochsalzlösung unter häufigem Durchmischen im Brutschrank bei 37°C für 45 Min. inkubiert. Danach wird durch Zusatz von 25 mg Ascorbinsäure das 6wertige Chromion zu 3wertigem reduziert, das in dieser Form die Erythrocytenmembran nicht mehr passieren kann. Die Einwirkungsdauer betrug 15 Min. Durch dreimaliges Waschen in eiskalter Kochsalzlösung bei 1 800 U/min werden die Chromionen außerhalb der Erythrocyten weitgehend entfernt.
Nach vollständiger Abhebung der letzten Spüllösung wird durch Zugabe des mit 10 μC Jod^{125}RIHSA*) versetzten Plasma und 0,5 ml Liquemin eine Vollblutsuspension hergestellt, die während des ganzen Versuches auf Eis gekühlt wird.

Zur Bestimmung der Aktivitäten pro Volumeneinheit wird eine Standardlösung angesetzt. In zwei 100 ml Meßkolben wird mit geeichten Spritzen in der gleichen Weise wie bei den späteren Injektionen 1 ml der Vollblutsuspension gegeben. Nach Zugabe von 5 ml NaOH und 2 ml KJ als Detergentien wird mit aqua dest. aufgefüllt. Nach gutem Durchmischen werden aus beiden Kolben mit geeichten Pipetten zweimal 2 ml entnommen und in Zählröhrchen gegeben. Die Pipetten werden mit aqua dest. durchspült, und die Spüllösung wird der Standardlösung beigegeben, um jeden Aktivitätsverlust zu vermeiden.

---

*) Beide Isotope wurden aus dem Radiochemical Centre Amersham, England, bezogen. Die Herstellung der RIHSA-Lösung erfolgte in dem Strahleninstitut der Freien Universität Berlin (Dir.Prof.Dr. K. Oeff), das uns beide Isotope freundlicherweise zur Verfügung stellte.

Die Injektion der Indikatoren und die Entnahme von Blutproben erfolgte am anaesthesierten Tier über einen PVC-Katheter in der V. jugularis. Zur Injektion wird eine geeichte Spritze mit 1 ml der gut durchmischten Blutsuspension blasenfrei gefüllt. Die Indikatorlösung kann ohne Verluste injiziert werden, wenn der Katheter unter Zuhilfenahme einer kleinen Luftblase mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült wird (15).
Im Abstand von 10, 20, 30 und 40 Min. werden dem Tier jeweils 0,3 ml Blut entnommen. Vor jeder Abnahme muß der Katheter frei von Spüllösung sein. 0,2 ml des entnommenen Blutes werden in ein Zählröhrchen, das aqua dest. und Saponin enthält, gegeben.

Die Zählung der Impulse erfolgte im Dualscintillationszähler (PICKER) unter Bleiabschirmung bei folgenden konstanten Einstellungen: Die Jodstrahlung wurde bei Multiplier 0,5 und einer Fensteröffnung von 50 - 200 KeV gemessen; für die Chromstrahlung betrug bei gleichem Multiplier die untere Erfassungsgrenze 480 KeV, die obere 800 KeV. Die Größe der Einstrahlung des Cr^{51} in den Jod-Kanal wurde mehrfach bestimmt und von den gezählten Jod^{125}-Aktivitäten abgezogen (16). Ebenso wurde die "background-Strahlung" des jeweiligen Untersuchungstages subtrahiert.
Die Blutproben der untersuchten Tiere und die vier Vergleichsproben der Standardlösung wurden jeweils vier Minuten ausgezählt. Die Größe der injizierten Menge wurde gleichgesetzt dem Mittelwert der vier Standardproben.
Der periphere Hämatokrit wurde in Mikrokapillaren in einer Spezialzentrifuge (Fa. Ecco) bei 13 000 U/min und einem Radius von 8,5 cm nach 3 Min. gemessen. Alle angegebenen Werte für den peripheren Hämatokrit sind mit dem "trapped plasma factor" (8) von 0,96 korrigiert.

Zusammenfassend stellt HEGGLIN (17) fest, daß die Eliminationsrate von Farbstoff- und Isotopenindikatoren aus dem intravasalen Raum weder linearen noch einfach exponentiellen Verlauf zeigt. Als hinlänglich genaue rechnerische Methoden bei einer oder mehreren Probeabnahmen führt er folgende Möglichkeiten an:

Bei einer Abnahme
1) keine Extrapolation nach t_o
2) Hochrechnung mittels eines Korrekturfaktors in Prozent/Zeiteinheit nach vorheriger Serienbestimmung

Bei mehreren Abnahmen
1) lineare Extrapolation nach t_o
   a) graphisch
   b) arithmetisch mittels Regressionsgeraden
2) semilogarithmische Extrapolation nach t_o
   a) graphisch
   b) arithmetisch mittels Regressionsgeraden

Bei 14 normotensiven und 42 hypertensiven Tieren wurde mit Hilfe der 4 Werte nach 10, 20, 30 und 40 Min. die Konzentration zum Zeitpunkt t_o unter Annahme einer linearen Elimination sowohl graphisch als auch arithmetisch mittels Regressionsgeraden bestimmt.
Nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate wurden die Koeffizienten der Regressionsgeraden ($y = ax + b$) gerade so bestimmt, daß die quadratische Form $Q = \sum_{i}^{n} (y-yi)^2$ ein Minimum wird. Als Maß für die Güte der Näherung wird der Pearson-Bravaissche Korrelationskoeffizient r angegeben. (18)

$$(1) \qquad r = \frac{\sum x \cdot y - n \bar{x} \bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - n\bar{x}^2)\,(\sum y^2 - n\bar{y}^2)}}$$

Bei genau linearer Elimination beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -1$.

Der mittlere Koeffizient von r = - 0,769 zeigt für die Elimination von J^{125}-RIHSA eine gute Annäherung an einen linearen Verlauf der Regressionsgeraden. Der mittlere Koeffizient von r = - 0,421 für $Chrom^{51}$ zeigt die ungleichmäßige Elimination der radioaktiv markierten Erythrocyten an.

Tabelle 1 zeigt eine gute Übereinstimmung für die Größe der Blutvolumina der verschiedenen Kollektive beim Vergleich der graphisch und arithmetisch gewonnenen Werte:

	BV (graph.)	BV (arith.)
8 normotone Ratten (3 Wochen)	6,50	6,58
12 hypertone Ratten (3 Wochen)	7,61	7,56
6 normotone Ratten (9 Wochen)	6,62	6,59
30 hypertone Ratten (9 Wochen)	5,80	6,00

Tabelle 1 Vergleich der Mittelwerte der graphisch und arithmetisch bestimmten Blutvolumina

Anhand der Regressionsgeraden ließ sich der mittlere prozentuale Konzentrationsabfall pro 10 Min. berechnen.

	RIHSA	Chrom
14 normotone Ratten	4,27 %	2,78 %
12 hypertone Ratten (3 Wochen)	3,88 %	3,42 %
30 hypertone Ratten (9 Wochen)	3,80 %	1,92 %
	MW 3,98 %	2,71 %

Tabelle 2 Mittlerer prozentualer Aktivitätsverlust pro 10 Min.

Bei 5 normotonen Tieren, die in den Tabellen im Anhang gekennzeichnet sind, waren 4 zeitgerechte Blutabnahmen aus technischen Gründen nicht möglich. Hier wurde mit den oben angegebenen Prozentzahlen der Wert nach 10 Min. auf t_o

extrapoliert. Das mittlere Blutvolumen dieser Tiere von 6,60 ml/100 g gleicht dem der übrigen Normaltiere. Die Tiere wurden deshalb in die Vergleichskollektive aufgenommen.

Die Berechnung der einzelnen Volumina erfolgt nach dem Prinzip der Verdünnungsanalyse nach folgender Formel (17):

$$(2) \quad V_2 = \frac{C_1 \times V_1}{C_2}$$

C_1 = Konzentration und V_1 = Volumen vor der Verdünnung

C_2 = Konzentration und V_2 = Volumen nach gleichmäßiger Verteilung

Daraus folgt für das zu bestimmende Blutvolumen:

$$(3) \quad BV = \frac{C_{St} \times V_{St}}{C_P}$$

C_{St} = Konzentration des Standards (counts/min/ml)

V_{St} = Volumen des Standards (ml)

C_P = Konzentration der Probe (counts/min/ml)

Für Plasma- bzw. Erythrocytenvolumina gilt:

$$(4) \quad EV = \frac{C_{St} \times Hkt}{C_P \times 100}$$

$$(5) \quad PV = \frac{C_{St} \times (100 - Hkt)}{C_P \times 100}$$

EV = Erythrocytenvolumen

PV = Plasmavolumen

Hkt = venöser, auf eingeschlossenes Plasma korrigierter Hämatokrit

Als Körperhämatokrit wird die Relation EV/BV bezeichnet.

$$(6) \quad \text{Körper-Hkt} = \frac{EV}{EV + PV} \times 100$$

Der Quotient aus Körperhämatokrit und venösem Hämatokrit wird als Faktor angegeben. Seine Verschiedenheit von 1 gibt die Abweichung des mittleren Körper-Hkt vom venösen Hkt an.

f) Zur Frage der Bezugsgrößen

Bei der Bestimmung des Blutvolumens ist die Wahl der Bezugsgröße von besonderer Wichtigkeit. Ein Vergleich der Angaben verschiedener Autoren zur Größe des Blutvolumens ist nur möglich, wenn Bestimmungsmethode und Bezugsgröße übereinstimmen.
Für die Ratte wurde diese Frage durch Analyse eines größeren Kollektivs zuerst von WANG und HEGSTED (19) untersucht. Bei 69 Tieren wurden das Plasmavolumen mit Evans blue und der periphere Hämatokrit bestimmt. Zusammen mit den Werten von 34 Tieren, die METCOFF und FAVOUR (20) bei identischer Methode angaben, umfaßte das Gesamtkollektiv 103 Tiere mit einem Gewichtsbereich von 40 bis 400 g. METCOFF und FAVOUR fanden bei Tieren unter 100 g keine konstante Relation zu Körperoberfläche oder Gewicht. Dagegen war diese bei Tieren über 100 g zur Körperoberfläche gegeben. Die Körperoberfläche wurde mit LEE's Formel (21) $KO(cm^2) = KG^{0,6} \times 12,54$ berechnet. WANG und HEGSTED lehnen die so berechnete Körperoberfläche als Bezugsgröße ab, da sie wegen der direkten Proportionalität zum Körpergewicht keine unabhängige Maßeinheit darstellt. Bei Anwendung der Formel für relatives Wachstum (BRODY 1945) vom Typ $Y = a\,X^b$ kommen WANG und HEGSTED zu folgenden Ergebnissen:

40 - 140 g: $PV = 0{,}073\ KG^{0{,}93}$

$BV = 0{,}079\ KG^{1{,}0}$

114 - 400 g: $PV = 0{,}175\ KG^{0{,}72}$

137 - 400 g: $BV = 0{,}064\ KG^{1{,}02}$

40 - 400 g: $Hkt = 20{,}4\ KG^{0{,}15}$

Tabelle 3 Plasma, Blutvolumen und Hämatokrit bei Ratten unterschiedlicher Körpergewichtsbereiche (Zit. 19)

Das Plasmavolumen der leichteren (40 - 140 g) Tiere wird um 93 %, das der schwereren (114 - 400 g) um 72 % größer bei Zunahme des Körpergewichts um 100 %. Das Blutvolumen dagegen ist mit einem Exponenten von 1,0 bei beiden Gruppen direkt proportional zum Körpergewicht. Davon ausgenommen ist eine Gruppe von Tieren zwischen 100 - 150 g, die in der Wachstums- und sexuellen Entwicklungsphase ausgeprägte Schwankungen der verschiedenen Flüssigkeitsräume zeigt.
Eine Zunahme des Hämatokrit um 15 % pro 100 % Gewichtszunahme muß gefolgert werden, da sich das Blutvolumen bei Gewichtszunahme relativ stärker vermehrt als das Plasmavolumen.
Bei einer Fehlerbreite von $\pm$ 9 % sehen WANG und HEGSTED die Größe der einzelnen Faktoren nicht als absolut verbindlich an; sie halten bei Beachtung der verschiedenen Altersgruppen das Körpergewicht für eine sinnvolle Bezugsgröße bei Angaben über die Größe des Blutvolumens der Ratte.

In einer weiteren umfangreichen Studie bestimmte ORMOND (22) das Blutvolumen von 122 Ratten mit dem Indikator RISA und dem peripheren Hämatokrit. In einem Gewichtsbereich von 150 - 300 g werden anhand einer Regressionslinie der kleinsten Quadrate Blutvolumenwerte von 8,4 - 7,5 ml/100 g Kör-

pergewicht berechnet, d.h. bei einer Zunahme des Körpergewichts um 100 % vergrößert sich das Blutvolumen um 88 %. Der Autor empfiehlt bei Beachtung dieser Relation das Körpergewicht als Bezugsgröße für das Blutvolumen.

g) Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem einseitigen t-Test nach STUDENT (Wiss.Tab. GEIGY, 23). Es wurden folgende Formeln verwendet:

(7) Standardabweichung $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x_i)^2}{n - 1}}$

$\bar{x}$ = Mittelwert
x_i = Einzelwert
n = Zahl der Untersuchungen

(8) Standardabweichung des Mittelwertes $\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

(9) Differenz der Mittelwerte $D = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$

(10) Standardabweichung der Differenz $\sigma_D = \pm \sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2}$

(11) t - Wert nach STUDENT $t = \frac{D}{\sigma_D}$

(12) Zahl der Freiheitsgrade $m = n_1 + n_2 - 2$

Wahrscheinlichkeit p der t-Tabelle (STUDENT) entnommen. Als Signifikanzgrenzen wurden bei einseitigem t-Test $p < 0{,}001 \triangleq 0{,}1$ %, $p < 0{,}01 \triangleq 1$ % und $p < 0{,}05 \triangleq 5$ % angegeben.

ERGEBNISSE

a) Plasmavolumen

Bei einer Gruppe von 10 normotonen Ratten 3 Wochen nach Scheinoperation (N_1) und einer Gruppe von 12 hypertensiven Ratten 3 Wochen nach Klammerung (H_1) ergaben sich folgende Werte für das Plasmavolumen:

N_1 : 4,34 $\pm$ 0,34 ml/100 g

H_1 : 5,17 $\pm$ 0,37 ml/100 g

Bei Testung von H_1 gegen N_1 ergab sich bei den hypertensiven Tieren eine Vergrößerung des Plasmavolumens um 19,1 % bei einer Signifikanz von $p < 0,001$.

Eine normotensive Gruppe von 9 Tieren 9 Wochen nach Scheinoperation (N_2) und eine Gruppe von 15 hypertensiven Tieren 9 Wochen nach Anlegen eines Klipps (H_2) zeigten folgende Plasmavolumenwerte:

N_2 : 4,69 $\pm$ 0,49 ml/100 g

H_2 : 3,88 $\pm$ 0,34 ml/100 g

Die hypertensiven Tiere zeigten eine signifikante Verkleinerung des Plasmavolumens um 17,3 %. Die Signifikanzgrenze lag bei Testung von H_2 gegen N_2 bei $p < 0,001$.

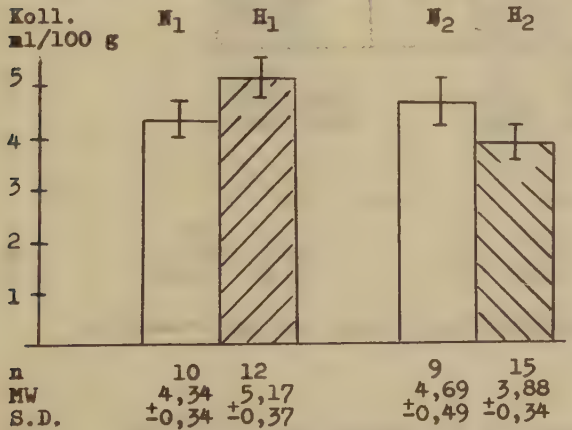

Abb. 1 Plasmavolumen normo- und hypertensiver Ratten

b) Erythrocytenvolumen

Bei den Gruppen N_1 und H_1 betrug das Erythrocytenvolumen:

N_1 : 2,14 ± 0,31 ml/100 g

H_1 : 2,44 ± 0,84 ml/100 g

Bei Testung von H_1 gegen N_1 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Gruppen N_2 und H_2 zeigten folgende Werte:

N_2 : 2,01 ± 0,29 ml/100 g

H_2 : 2,02 ± 0,29 ml/100 g

Auch diese Volumina waren nicht signifikant verschieden.

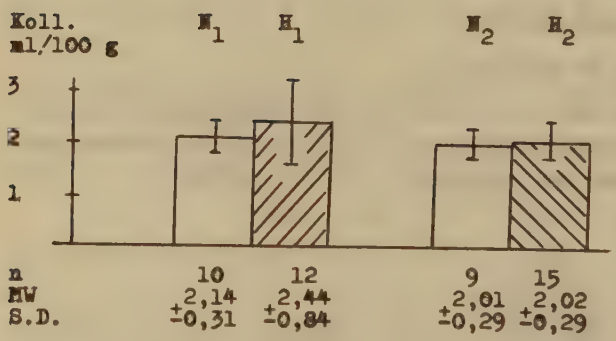

Abb. 2 Erythrocytenvolumen normo- und hypertensiver Ratten

c) Blutvolumen

Die Gruppen N_1 und H_1 hatten folgende Blutvolumina:

N_1 : 6,49 $\pm$ 0,20 ml/100 g

H_1 : 7,61 $\pm$ 0,55 ml/100 g

Die hypertensiven Tiere zeigen eine Vergrößerung des Blutvolumens um 15,6 % bei einer Signifikanzgrenze von $p < 0{,}001$.

Die Gruppen N_2 und H_2 zeigen folgende Werte:

N_2 : 6,70 $\pm$ 0,51 ml/100 g

H_2 : 5,90 $\pm$ 0,34 ml/100 g

Das Blutvolumen der hypertensiven Ratten ist nach 9 Wochen um 11,9 % verkleinert bei einer Signifikanz von $p < 0{,}001$.

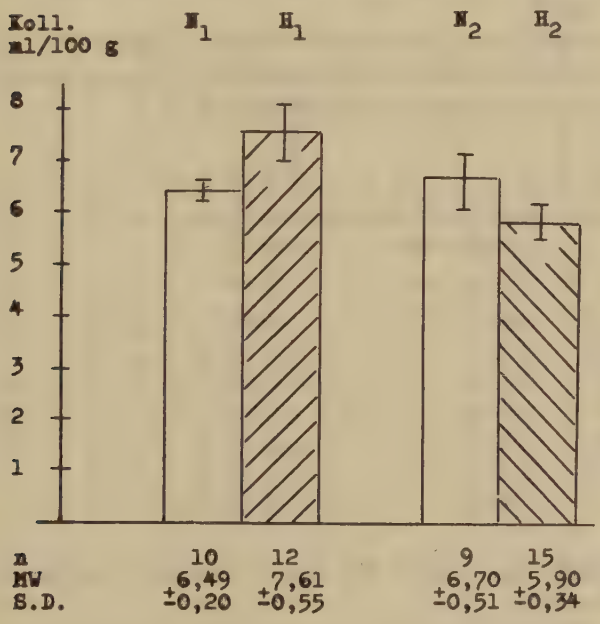

Abb. 3 Das Blutvolumen normo- und hypertensiver Ratten

d) Venöser Hämatokrit, Körperhämatokrit und Faktor

		Hkt	Körper-Hkt	Faktor
N_1	MW	42,3	33,04	0,812
	S.D.	±4,5	±4,80	±0,034
H_1	MW	40,9	31,55	0,802
	S.D.	±2,6	±8,10	±0,190

Tabelle 4 Venöser Hkt, Körper-Hkt und Faktor der Gruppen N_1 und H_1
Der venöse und der Körperhämatokrit sowie der Quotient von Hkt / Körper-Hkt, der Faktor, sind nicht signifikant unterschiedlich.

		Hkt	Körper-Hkt	Faktor
N_2	MW	39,5	30,13	0,792
	S.D.	±2,3	±4,00	±0,088
H_2	MW	43,7	34,30	0,815
	S.D.	±4,8	±4,70	±0,058

Tabelle 5 Venöser Hkt, Körper-Hkt und Faktor der Gruppen N_2 und H_2
Bei Testung der Signifikanzgrenzen liegen die Unterschiede von H_2 zu N_2 für den venösen Hämatokrit bei $p < 0,01$, für den Körperhämatokrit bei $p < 0,05$. Für den Faktor ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6 Das Plasma-, Erythrocyten- und Blutvolumen hypertensiver Ratten 3 (H_1), 9 (H_2), 9 und mehr (H_3) Wochen nach Klammerung einer Nierenarterie. Normotensive Kontrolltiere 3 (N_1) und 9 (N_2) Wochen nach Scheinoperation.

	Gewicht g	syst.RR mm Hg	PV	EV	BV	venöser Hkt %	Körper-Hkt %	Faktor
			ml/100 g					
Normotensive Ratten (N_1) n = 10	195,3 ± 13,5	110,5 ± 12,6	4,34 ±0,34	2,14 ±0,31	6,49 ±0,20	42,3 ± 4,5	33,0 ± 4,8	0,812 ±0,034
Hypertensive Ratten (H_1) n = 12	191,3 ± 15,2	189,6 ± 12,1	5,17^{xxx} ±0,37	2,44 ±0,84	7,61^{xxx} ±0,55	40,9 ± 2,6	31,6 ± 8,1	0,802 ±0,190
Normotensive Ratten (N_2) n = 9	252,3 ± 43,3	106,1 ± 6,0	4,69 ±0,49	2,01 ±0,29	6,70 ±0,51	39,5 ± 2,3	30,1 ± 4,0	0,792 ±0,088
Hypertensive Ratten (H_2) n = 15	238,0 ± 26,6	199,0 ± 21,3	3,88^{+++} ±0,34	2,02 ±0,29	5,90^{+++} ±0,34	43,7^{++} ± 4,8	34,3^{+} ± 4,7	0,815 ±0,058
Hypertensive Ratten (H_3) n = 15	310,5 ± 31,0	207,0 ± 20,0	3,74 ±0,33	1,96 ±0,43	5,70 ±0,22	43,7 ± 2,1	34,3 ± 3,9	0,817 ±0,049

Die Zahlenangaben sind Mittelwerte und Standardabweichungen.
xxx = Zeichen für Signifikanz $p < 0,001$ bei Testung der Gruppe H_1 gegen N_1
+, ++, +++ = Zeichen für Signifikanz $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ bei Testung der Gruppe H_2 gegen N_2

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

a) Vergleich der ermittelten Normalwerte mit Normalwerten in der Literatur

Folgende Tabellen geben einen Überblick über die Größe des Blutvolumens normotensiver Ratten, gemessen von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen Indikatoren.

Indikator	Blutvolumen (ml/100 g)	Autor
Vitalrot	6,9	CARTLAND u.a. (1928)
Vitalrot	7,4	WENT u.a. (1929)
Vitalrot	6,4	ORTEN u.a. (1933)
Evans blue	8,0	BECKWITH u.a. (1941)
Vitalrot	4,3	GRIFFITH u.a. (1937)
Evans blue	7,6	METCALF u.a. (1944)
Phosphor-32	4,6	BERLIN u.a. (1949)
Eisen-59	4,7	BERLIN u.a. (1949)
Evans blue	5,0	LORING u.a. (1954)
Kohlenoxyd	6,5	GEMZELL u.a. (1954)
Phosphor-32	6,7	OEFF u.KÖNIG (1955)
	5,9	JORGENSEN (1958)
Evans blue	6,4	WANG, C.F. (1959)
Evans blue	6,3	ANTHONY u.a. (1961)
RISA	6,8	HSU u.KAWIN (1962)
RISA	7,9	ORMOND (1965)

Tabelle 7 Blutvolumina bei Ratten bei Anwendung eines Indikators (zit. OEFF (24) und ORMOND (22))

Wurde das Blutvolumen durch getrennte Bestimmung von Erythrocyten- und Plasmavolumen berechnet, ergaben sich für normotone Ratten folgende Werte:

Indikatoren EV	PV	Anzahl	Gewicht g	PV	EV	BV	Autor
				(ml/100g)			
p^{32}	Evans blue RISA	35	230-550	3,13	2,36	5,75	HUANG u.a. 1956 (8)
p^{32}	Evans blue	11	254	4,04	2,35	6,39	L.WANG 1959 (7)
Cr^{51}	RIHSA	10 (N_1)	195	4,34	2,14	6,49	Eigene Untersuchungen
		9 (N_2)	252	4,69	2,01	6,70	

Tabelle 8 Plasma-, Erythrocyten- und Blutvolumen normotensiver Ratten bei Anwendung von zwei Indikatoren

Wie Untersuchungen von LEESON und REEVE (25) zeigen, enthält der Erythrocytenanteil des Blutes nach Zentrifugieren noch eine bestimmte Menge an Plasma (trapped plasma). Bei 35 normalen Ratten wurde dieser Anteil von HUANG u.a. (8) mit der indirekten Methode ermittelt. Zur Korrektur des Hämatokrit wird ein Faktor von 0,96 angegeben. Der mittlere arterielle Hämatokrit beträgt nach Korrektur 46,1 $\pm$ 4,13 %. Nach L. WANG (7) ist der Korrekturfaktor 0,95, der korrigierte Hämatokritwert von 11 normalen Ratten beträgt dann 50,3 %.
Nach Korrektur mit dem Faktor 0,96 ergaben sich bei unseren scheinoperierten Tieren venöse Hämatokritwerte von 42,3 $\pm$ 4,5 % nach 3 Wochen und 39,5 $\pm$ 2,3 % nach 9 Wochen.

Bei simultaner Bestimmung des Plasma- und Erythrocytenvolumens mit zwei Indikatoren läßt sich der Körperhämatokrit und dessen Relation zum peripheren Hämatokrit berechnen; letzterer Wert (Faktor, F_{cell}) beträgt bei HUANG 0,986 $\pm$ 0,067, bei L.WANG 0,739 $\pm$ 0,053.
Bei unseren Kontrolltieren betrug der Faktor 3 Wochen nach Scheinoperation 0,812 $\pm$ 0,034 und 9 Wochen danach 0,792 $\pm$ 0,088.

b) Veränderungen des Blutvolumens in einer frühen und späten Phase der experimentellen renovaskulären Hypertonie

In Übereinstimmung mit FLOYER (4) und LEDINGHAM und COHEN (5) wurde in der Frühphase der renovaskulären Hypertonie der Ratte eine Vergrößerung des Blutvolumens gefunden. 3 Wochen nach Klammerung einer Nierenarterie ohne kontralaterale Nephrektomie wurde bei 12 hypertensiven Tieren gegenüber 10 normotensiven Kontrolltieren mit gleichem mittleren Körpergewicht eine hochsignifikante Zunahme des Plasmavolumens festgestellt. Bei der geringen, durch Signifikanzanalyse nicht sicherbaren Vergrößerung des Erythrocytenvolumens und entsprechend unverändertem venösem Hämatokrit, Körperhämatokrit und Faktor, ist die Vermehrung des Blutvolumens überwiegend auf die Zunahme des Plasmavolumens infolge Flüssigkeitsretention zurückzuführen.
Bestimmungen des Blutvolumens in einer späten Phase der experimentellen renovaskulären Hypertonie wurden bisher nicht durchgeführt. Im Vergleich zu 9 normotensiven Kontrolltieren 9 Wochen nach Scheinoperation war bei 15 hypertensiven Versuchstieren 9 Wochen nach Klammerung mit vergleichbarem Körpergewicht eine deutliche Hämokonzentration festzustellen. Bei unverändertem Erythrocytenvolumen war das Plasmavolumen hochsignifikant vermindert. Entsprechend war bei den Versuchstieren der venöse Hämatokrit und der Körperhämatokrit erhöht, deren Relation jedoch unverändert. Die gleichen Befunde waren bei einer weiteren Gruppe von 15 hypertensiven Tieren zu erheben, die 9 oder mehr Wochen nach Klammerung ein deutlich höheres mittleres Körpergewicht als die Kontrollgruppe aufwiesen.
Die 9 Wochen nach Klammerung nachgewiesene signifikante Abnahme des Blutvolumens der hypertensiven Ratten findet eine Parallele in der Verminderung des Blutvolumens, die bei der renovaskulären Hypertonie des Menschen von verschiedenen Autoren (1,2,3,) angegeben wurde. Auch bei den Hypertonikern ist die Abnahme des Blutvolumens durch eine nahezu

isolierte Verminderung des Plasmavolumens bedingt. Die von OFFERMANN (3) gefundene Erniedrigung des Faktors, die für eine durch Vasokonstriktion bedingte Verlängerung und einer durch Kapillareröffnung bedingten Vermehrung der Gefäße mit kleinem Durchmesser ($<400\mu$) spricht, konnte jedoch bei Ratten mit experimenteller renovaskulärer Hypertonie nicht nachgewiesen werden.

DISKUSSION

Die Untersuchungen lassen erkennen, daß die unterschiedlichen Änderungen des Blutvolumens vorwiegend auf Änderungen des Plasmavolumens beruhen. Eine Flüssigkeitsverschiebung zwischen intra- und extrazellulärem Volumen ist bei der renovaskulären Hypertonie der Ratte nach Arbeiten von LEDIGHAM (26) nicht anzunehmen.
Nach den im folgenden dargestellten Ergebnissen führt in der ersten Zeit nach Klammerung der Nierenarterie eine Verminderung des Perfusionsdrucks auf der geklammerten Seite zu einer Natrium- und Wasserretention.
Im weiteren Verlauf kommt es mit Erhöhung des arteriellen Systemdrucks zu einer Normalisierung des Drucks in der Nierenarterie distal der Stenose und zu einer Erhöhung des Perfusionsdrucks auf der ungeklammerten Seite, woraus eine gesteigerte renale Flüssigkeitsausscheidung resultiert. Daneben sind als Ursachen für die Verminderung des Plasmavolumens die Wirkung des Renin-Angiotensin-Systems auf die Nierenfunktion und die Rolle des Kapazitätsgefäßsystems zu berücksichtigen.

Nierenfunktion bei experimenteller renovaskulärer Hypertonie

In einer der ersten umfangreichen Arbeiten über die Nierenfunktion bei experimenteller Drosselung einer Nierenarterie demonstrierten BLAKE und Mitarb. (27) an 15 Hunden mit seitengetrennten Ureterkathetern, daß bereits eine minimale Konstriktion der Nierenarterie an der betroffenen Niere innerhalb weniger Minuten zu Verminderung des Harnflusses und der Natriumausscheidung im Vergleich zu der unberührten kontralateralen Niere führt. Da das Glomerulumfiltrat in den meisten Fällen nicht meßbar verändert war, wird eine vermehrte tubuläre Rückresorption von Natrium (in 2 Versuchen bewiesen) für diese Veränderung verantwortlich gemacht.

Die Natriumausscheidung wurde bei 14 Paaren parabiotischer Ratten, bei denen die Nierenarterie eines Tieres mit einem Silberklipp gedrosselt war, von FLOYER (4) gemessen. Nach 2 Wochen zeigten jeweils beide Partnertiere eine deutliche Natriumretention, wobei die ausgeschiedene Menge von Natrium bei dem geklippten Tier noch kleiner war als bei dem ungeklippten.
Bei der akuten Rückbildung der Hypertonie nach der Entfernung eines Nierenarterienklipps bei einseitig nephrektomierten Ratten wurde von LEDIGHAM und COHEN (6) eine starke Diurese und nachfolgende Hämokonzentration festgestellt.

Seitengetrennte Untersuchungen der Nierenfunktion bei renovaskulärer Hypertonie der Ratte liegen von zwei Arbeitsgruppen vor. Werden 3 Stunden nach Drosselung einer Nierenarterie und Belassung der kontralateralen Niere das Glomerulumfiltrat und der Urinfluß während isotoner Kochsalzinfusion gemessen, sind beide Größen auf der geklammerten Seite erheblich reduziert, während die unberührte Niere zu diesem Zeitpunkt normale Ausscheidungsverhältnisse aufweist. 3 bis 4 Wochen nach der gleichen Operation sind auf der geklippten Seite das Glomerulumfiltrat um 35 %, der Urinfluß um 25 % und die Natriumausscheidung um 40 % vermindert. Auf der un-

geklippten Seite ist bei normalem Glomerulumfiltrat der Urinfluß und die Natriumausscheidung so gesteigert, daß eine normale Gesamtausscheidung resultiert (PETERS, 28).

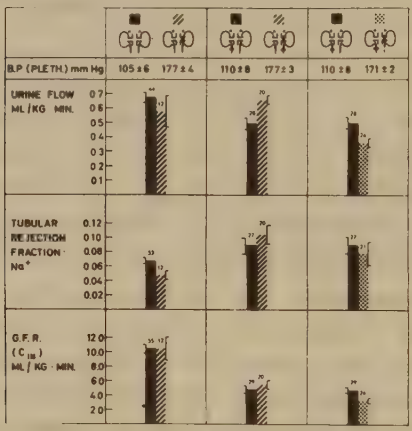

Abb. 4 Urinfluß, tubuläre Rejektionsfraktion von Natrium und Glomerulumfiltrat bei normalen und hypertensiven Ratten (links); in der ungeklammerten Niere (Mitte) und in der geklammerten Niere (rechts) hypertensiver Ratten. Ureter der kontralateralen Niere unterbunden; isotone Kochsalzdiurese (Infusionsrate 0,86 ml/kg/min). (zit. nach 29)

Unter Mikropunktionsbedingungen wurde von LOWITZ u.a. (30) die Ausscheidung hypertensiver Ratten 3 bis 5 Wochen nach Anlegen eines Nierenarterienklipps ohne kontralaterale Nephrektomie gemessen. Unter isotoner Kochsalzinfusion (0,02 ml/min) war der Urinfluß der geklammerten Niere, die zu diesem Zeitpunkt unter normalem Perfusionsdruck stand, gleich groß wie bei normalen antidiuretischen Ratten. Der Urinfluß der ungeklammerten Niere war etwa viermal größer,

die Natriumausscheidung achtmal größer. Das Glomerulumfiltrat war, bezogen auf das Nierengewicht, in beiden Nieren normal.
Zur Beurteilung der erheblich differierenden Befunde der beiden Arbeitsgruppen müssen die einzelnen Versuchsbedingungen verglichen werden.
Untersucht wurden Tiere, die 3 bis 5 Wochen nach einseitiger Stenose und Belassung der kontralateralen Niere mittlere Blutdruckwerte von 177 mm Hg (PETERS) und 188 mm Hg (LOWITZ) erreicht hatten.
Die Infusionsrate von isotonischer Kochsalzlösung war bei PETERS mit 0,17 ml/min erheblich größer als bei LOWITZ mit 0,02 ml/min. Nicht zu beurteilen ist der Effekt, den die Unterbindung des Ureters der jeweils gegenseitigen Niere 3 Stunden vor der Untersuchung auf die Ausscheidungsfunktion hat (PETERS); dagegen wurde bei LOWITZ der Urin seitengetrennt durch Mikropunktion gewonnen. Wichtig ist ferner die unterschiedliche Bezugsgröße für Harnfluß und Glomerulumfiltrat, die bei PETERS mit dem Körpergewicht, bei LOWITZ mit dem Nierengewicht gegeben ist. 4 Wochen nach der Operation ist das Gewicht der geklammerten Niere im Mittel 10 % niedriger, das der ungeklammerten 10 % höher als bei normalen Nieren (LOWITZ).
Die Wahl des Zeitpunktes dieser seitengetrennten Untersuchungen erschwert die Rückschlüsse, die aus der veränderten Ausscheidungsfunktion auf die unterschiedlichen Veränderungen des Plasmavolumens gezogen werden können. Die verminderte Gesamtausscheidung von Natrium und Wasser, die 3 Stunden nach Anlegen einer Nierenarterienklammer bei der Ratte gefunden wurde (PETERS), besteht nach den Arbeiten FLOYER's (4) auch noch 1 bis 2 Wochen nach Anlegen des Klipps und kann als Ursache für die Erhöhung des Plasmavolumens nach 3 Wochen angesehen werden.
3 bis 5 Wochen nach Klammerung ist die Gesamtausscheidung entweder normal (PETERS) oder erhöht (LOWITZ). Wegen der obengenannten methodischen Unterschiede ist die Klärung

dieses Widerspruchs nicht möglich. Es ist jedoch anzunehmen, daß zwischen 3 und 9 Wochen nach Klammerung der Umschlag von verminderter zu vermehrter Ausscheidung stattfindet. Obwohl weitere Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt nach Klammerung notwendig wären, ist die gefundene Plasmavolumenverminderung nach 9 Wochen mit großer Wahrscheinlichkeit auf die erhöhte Gesamtausscheidung von Natrium und Wasser durch die Nieren zurückzuführen.
Bei der Frage nach den Ursachen der veränderten Ausscheidungsfunktion der Nieren unter den Bedingungen der experimentellen renovaskulären Hypertonie werden mechanische und hormonelle Faktoren diskutiert.

Pulsdruckamplitude

Bei Untersuchungen an Hunden konnte SELKURT (31) durch Änderung der Pulsdruckamplitude keinen Einfluß auf die Durchblutung (PAH-Clearance), Glomerulumfiltrat (Kreatinin-Clearance), Natrium- und Wasserausscheidung der Niere feststellen.

Perfusionsdruck

Schon 1929 konnten VERNEY und WINTON (32) am Herz-Lungen-Nierenpräparat eine direkte Abhängigkeit der Salz- und Wasserausscheidung von der Höhe des Nierenperfusionsdrucks nachweisen.
Durch Versuche an 16 Hunden zeigte SELKURT (31), daß Veränderungen des mittleren arteriellen Durchströmungsdrucks einer Niere von 149 mm Hg auf Werte von 88 bzw. 184 mm Hg die Größe von Plasmafluß und Glomerulumfiltrat nicht beeinflussen, daß jedoch Verminderung des Perfusionsdrucks zu Verminderung von Natriumexkretion und Urinvolumen, Erhöhung des Perfusionsdrucks zu vermehrter Ausscheidung von Natrium und Urin führt.

Innerhalb von 2 Monaten nach Zusammenschluß normaler Ratten in Parabiose entwickeln sich zwischen den Partnertieren erhebliche Blutdruckunterschiede (FLOYER, 4). Die Tiere mit höherem Blutdruck schieden im Vergleich zu ihren Partnertieren größere Mengen von Natrium aus.

Bei den von LOWITZ (30) untersuchten Ratten wurde 3 bis 5 Wochen nach einseitiger Nierenarterienstenose hinter der Klammer ein arterieller Mitteldruck von 121 mm Hg gemessen, der dem Blutdruck unbehandelter Ratten von 119 $\pm$ 4 mm Hg entspricht. Der Perfusionsdruck der ungeklammerten Niere wird dem Systemdruck von 188 mm Hg gleichgesetzt. Wie oben erwähnt, waren Urinfluß und Natriumausscheidung der unter normalem Perfusionsdruck stehenden geklammerten Niere normal, während die unter hohem Perfusionsdruck stehende ungeklammerte Niere vierfache Urin- und achtfache Natriummengen ausschied.
Bei der Suche nach der Lokalisation dieser Funktionsänderung wurden das Glomerulumfiltrat, der intratubuläre Druck, die Tubulusweite, die proximale Passagezeit von Lissamingrün und die fraktionelle Resorption von Natrium und Wasser im proximalen Tubulus in beiden Nieren normal gefunden. Dagegen war die Passagezeit durch die Henlesche Schleife der ungedrosselten Niere erheblich verkürzt und entsprechend die Natrium- und Wasserresorption in der Schleife vermindert. Trotz einer erhöhten kompensatorischen Resorption im distalen Tubulus und Sammelrohr resultiert eine vermehrte Ausscheidung. Als Ursache wird u.a. eine vermehrte Durchblutung des Nierenmarks mit Auswaschung des osmotischen Gefälles im Gegenstromsystem angenommen. So fanden THURAU u.a. (33) bei Erhöhung des arteriellen Drucks von 110 auf 220 mm Hg beim Hund eine Steigerung der Markdurchblutung um mehr als das Doppelte. GIRNDT und OCHWADT (34) zeigten, daß bei der renovaskulären Hypertonie der Ratte die Gesamtdurchblutung und die Rindendurchblutung der geklammerten wie der ungeklammerten Niere normal ist,

während auf der ungeklammerten Seite die Durchblutung des äußeren Marks um 40 %, die des inneren Marks noch ausgeprägter gesteigert ist.
Diese Untersuchungen legen die Vermutung nahe, daß in der ersten Zeit nach Anlegen des Klipps die geklammerte Niere unter vermindertem Perfusionsdruck steht und folglich Natrium und Wasser retiniert, die ungeklammerte Niere dagegen normale Ausscheidungsverhältnisse zeigt, daß aber nach Anstieg und konstanter Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks die geklammerte Niere unter normalem Perfusionsdruck normale Mengen von Natrium und Wasser ausscheidet, während die ungeklammerte Niere unter erhöhtem Perfusionsdruck vermehrt Natrium und Wasser ausscheidet. Es ist jedoch anzunehmen, daß noch weitere Systeme an der Regulation von Plasmavolumen und Ausscheidungsfunktion der Nieren bei der renovaskulären Hypertonie beteiligt sind.

Renin-Angiotensin-System

Zur Zeit ist weder die physiologische noch die pathophysiologische Funktion des Renin-Angiotensin-Systems umfassend und widerspruchsfrei beschreibbar.
Bei akutem Blutverlust steigt bei der Ratte innerhalb kurzer Zeit die Reninkonzentration im peripheren Blut auf 3-bis 4fache Werte (GROSS, 29), während der Reningehalt der Nieren dadurch nicht beeinflußt wird. Es ist nicht zu entscheiden, ob die Verminderung des intravasalen Volumens oder der gleichzeitige Abfall des Blutdrucks als Auslöser für die vermehrte Sekretion verantwortlich ist. Wird bei Ratten innerhalb von 24 Stunden eine Menge von 3 bis 4 ml Blut zugeführt, fällt die periphere Reninkonzentration deutlich unter normale Werte. Da in diesem Falle der Blutdruckanstieg gering ist, kann eher an eine Korrelation zwischen der Größe des intravasalen Volumens und der peripheren Reninkonzentration gedacht werden (35).
Auch Veränderungen im Salzhaushalt werden von der Ratte

unterschiedlich beantwortet. Während beim chronischen Natriummangel bei normalem Blutdruck der Reningehalt in beiden Nieren und im peripheren Blut erhöht ist, führt chronische Salzbelastung zu Verminderung und schließlich zum Verschwinden von Renin in den Nieren und im Blut (29). Die Wirkung von exogen zugeführtem Renin oder Angiotensin auf die Nierenfunktion ist bei unterschiedlichen Spezies und Versuchsanordnungen verschieden. Während der Mensch auf Zufuhr von Angiotensin normalerweise mit Antidiurese und Verminderung der Natriumausscheidung anspricht, ist der Effekt bei Hunden deutlich dosisabhängig. Hier führen niedrige Dosen zu einer Wasser- und Natriumretention, wogegen höhere eine Mehrausscheidung dieser Substanzen bewirken (29).
Bei Ratten führt die Injektion unphysiologisch hoher Dosen von Renin zu Diurese, Natriurese und Proteinurie (36).

Die Wirkung von subpressorischen Dosen synthetischen Angiotensins auf die Nierenfunktion normaler und hypertensiver Ratten ist in folgender Abbildung dargestellt.

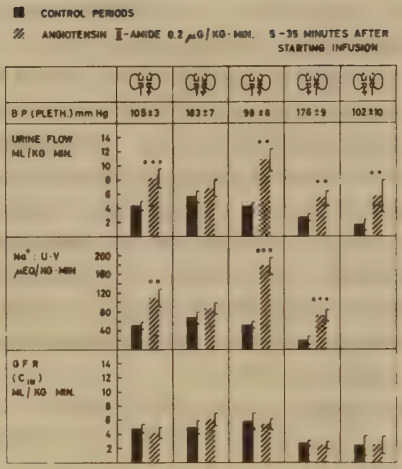

Abb. 5 Wirkungen einer Infusion von Angiotensin II-amid auf Harnfluß, Natriumausscheidung und Glomerulumfiltrat in normalen ungeklammerten oder geklammerten Nieren während isotoner Kochsalzdiurese (0,86 ml/kg/min). Säulen 2 und 4 zeigen Experimente an hypertensiven Ratten 3 bis 4 Wochen nach Klammerung einer Nierenarterie, während bei den Versuchen in Säule 3 und 5 die Nierenarterie nur 3 Stunden vor der Angiotensin-Infusion geklammert wurde. (zit. 29)

Die Diskussion über den Angriffspunkt des Angiotensins am Nephron ist auch unter physiologischen Bedingungen noch nicht abgeschlossen. Noch schwieriger ist die Wirkung unter den Bedingungen der experimentellen renovaskulären Hypertonie bei gleichzeitiger Änderung des Blutdrucks, der Nierendurchblutung und des Perfusionsdrucks zu beurteilen.

Bei diesem Modell ist bereits 48 Stunden nach Anlegen der Klammer bei Ratten ein erhöhter Renin-Gehalt der geklammerten Niere nachweisbar; das Maximum wird innerhalb von 96 Stunden erreicht (37).
Die Verminderung des Renin-Gehalts in der kontralateralen ungeklammerten Niere beginnt nach 4 bis 5 Tagen, und nach einigen weiteren Tagen ist in dieser Niere kein Renin mehr nachzuweisen. Dieses Verteilungsmuster ist auch nach einem Jahr noch zu finden (38). Parallel zur Renin-Erhöhung in der geklammerten Niere steigt der Renin-Gehalt des peripheren Blutes, der ebenfalls nach 4 Tagen einen konstanten Maximalwert erreicht hat (39).
Bei der Plasmavermehrung in der Frühphase der experimentellen renovaskulären Hypertonie der Ratte scheint das Renin-Angiotensin-System eine untergeordnete Rolle zu spielen, da auch LEDINGHAM diese Vergrößerung in den ersten Tagen nach einseitiger Klammerung und kontralateraler Nephrektomie feststellte. Bei diesem Vorgehen sind Veränderungen des Renin-Gehalts der Niere oder im Plasma nicht nachweisbar (37, 39).
Dagegen muß bei der Plasmavolumenverminderung in der Spätphase die Wirkung von Angiotensin am Tubulus diskutiert werden. LEYSSAC (40) untersuchte als Parameter für die Natriumrückresorption im proximalen Tubulus die Zeit, die nach abruptem Erliegen der glomerulären Filtration durch Klammerung der Nierenarterie für die Resorption der tubulären Flüssigkeit benötigt wird. Nach intravenösen Gaben von Angiotensin-amid war diese sogenannte Okklusionszeit bei Ratten verlängert, so daß ein hemmender Effekt auf die Natriumrückresorption durch Angiotensin angenommen wurde.
Bei Wiederholung der Versuche konnten WAHL und Mitarb. (41) allerdings keinen Effekt von Angiotensin auf die Okklusionszeit feststellen. Mit der Methode des gespaltenen Öltropfens fanden HORSTER und Mitarb. (42) auch bei intratubulärer und peritubulärer Applikation von Angiotensin keinen Effekt auf die Reabsorptionskapazität von Natrium.

Dagegen wurden die Versuche von VANDER (43), der nach stop-flow Analysen beim Hund einen hemmenden Effekt von Angiotensin auf die Reabsorption im distalen Tubulus forderte, von OCHWADT (44) bei der Ratte bestätigt. Mit Hilfe der Rekollektionsmethode wurde nach Angiotensingaben, die das Glomerulumfiltrat noch nicht beeinflussen, eine erhöhte Natriumkonzentration im distalen Tubulus festgestellt. Ebenso blieb bei Ratten nach Klammerung einer Nierenarterie ohne kontralaterale Nephrektomie der TF/P-Natriumquotient auf der geklammerten Seite bis zum Ende des distalen Tubulus hoch, während auf der ungeklammerten Seite normale Verhältnisse vorlagen. Nach Entfernung der unberührten Niere normalisierte sich der TF/P-Natriumquotient. Da die Reninkonzentration der geklammerten Niere bei Entfernung der kontralateralen Niere wieder normal wird, kann auch dieser Befund als indirekter Beweis für die hemmende Wirkung des Angiotensins auf die Natriumrückresorption im distalen Tubulus angesehen werden. (45, 46)

Aldosteron

Die ersten Hinweise, daß die Nebennierenrinde an der Entstehung oder Aufrechterhaltung des experimentellen renovaskulären Hochdrucks beteiligt ist, wurden von GOLDBLATT (1937) und PAGE (1938) gefunden. Der Befund einer Hypertrophie der Nebennierenrinde bei der renalen Hypertonie der Ratte (OLSEN, 47) wurde von PASQUALINO (48) schon 2 Tage nach Klammerung einer Nierenarterie bestätigt.
Aus FLOYER's (4) Versuchen an parabiotischen Ratten geht hervor, daß die Nebennieren des Tieres mit Nierenarterienklammer bei Anstieg des Plasmavolumens und Verminderung der Natriumausscheidung an Gewicht zunehmen. Auch das normale Partnertier, das laufend Blut von dem hypertensiven Tier zugeführt bekommt, zeigt bei geringerem Druckanstieg eine Vermehrung des Plasmavolumens und Verminderung der Natriumausscheidung. Die verminderte Natriumausscheidung des normalen Partnertieres wird von FLOYER auf die ständige Abgabe von Aldosteron von dem Tier A mit Klammer an das Partnertier B zurückgeführt.
Tierexperimentelle Hinweise für eine Beziehung zwischen der Aldosteronsekretion und dem Renin-Gehalt der Nieren fanden GROSS und SULSER (49, 50). Bei der Ratte führt Überdosierung von Aldosteron oder Cortexon und Kochsalz zu einem Verschwinden von Renin aus den Nieren, während nach Adrenalektomie der Reningehalt ansteigt.
Zufuhr von Renin oder Angiotensin führt beim Menschen und beim Hund zur Steigerung der Aldosteronsekretion (51).
Bei der Ratte kann nach Hypophysektomie die Aldosteronproduktion durch Zufuhr von Angiotensin oder Renin wieder hergestellt werden, dagegen war bei normalen Tieren durch Angiotensin oder Renin keine Steigerung der Aldosteronausschüttung nachzuweisen, morphologisch fanden sich allerdings in der Zona glomerulosa Zeichen vermehrter Aktivität (zit. 36).

Bei der Ratte fand SINGER (52) 3 - 16 Wochen nach einseitiger Klammerung einer Nierenarterie ohne kontralaterale Nephrektomie eine Steigerung der Aldosteronsekretion; bei Stenose mit kontralateraler Nephrektomie (ein Zustand, bei dem keine Erhöhung der Reninkonzentration im Plasma festzustellen ist) war die Aldosteronkonzentration unverändert.

Bei der Frage, in welchem Maße das Aldosteron an den Veränderungen des Plasmavolumens in den verschiedenen Stadien der renovaskulären Hypertonie der Ratte beteiligt ist, sind folgende Befunde zu diskutieren: Bei der intakten Ratte bewirkt die Zufuhr von Aldosteron eine sehr geringe Natriumretention (29). Die Annahme, daß ein natriuretisch wirksames Hormon wie Angiotensin die Sekretion des Natrium konservierenden Hormons Aldosteron freisetzt, erscheint paradox (29). Der Nachweis, daß Ratten nach Adrenalektomie im Laufe der Zeit auf Angiotensingaben immer weniger diuretisch reagieren (38), führte zu der Hypothese, daß Aldosteron eine permissive Rolle bei der diuretischen und natriuretischen Wirkung des Angiotensins spielt. So konnte durch gleichzeitige Gabe von Angiotensin und Aldosteron bei Ratten einen Tag nach Adrenalektomie die diuretische Wirkung teilweise wieder hergestellt werden, was am siebten Tag jedoch nicht mehr gelang. Gaben von Prednisolon ermöglichten den vollen diuretischen Effekt von Angiotensin. Durch Gaben von Aldosteron und Prednisolon konnte dieser noch gesteigert werden.

Die Rolle des Kapazitätsgefäßsystems

Durch Versuche mit parabiotischen Ratten konnte FLOYER (4) zeigen, daß bei der renovaskulären Hypertonie der Ratte eine Erhöhung des Kapillardrucks eintritt, die weder durch Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks noch durch Vermehrung des Plasmavolumens, sondern durch eine Steigerung des Tonus der Kapazitätsgefäße bedingt ist. Bei 45 Paaren intakter Ratten, die über ein Kapillarsystem zu Parabiose zusammengeschlossen waren, entwickelten sich innerhalb von 8 Wochen konstante Blutdruckunterschiede, wobei das Tier mit dem höheren Blutdruck ein größeres Plasmavolumen und eine höhere Natriumexkretionsrate hatte (bei 12 Paaren gemessen). Man muß annehmen, daß die Höhe des Kapillardrucks normaler Tiere innerhalb der biologischen Streuungsbreite variieren kann, und daß das Tier mit dem ursprünglich höheren Kapillardruck ständig Blut an sein Partnertier abgibt, was bei diesem zu Vermehrung des Plasmavolumens und Erhöhung des Blutdrucks führt. Dieses neue Gleichgewicht wird selbst in den Fällen aufrechterhalten, wo das Partnertier hypertone Werte erreicht. Daraus kann man schließen, daß in diesem Beispiel weder die Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks noch die Vergrößerung des Plasmavolumens eine Erhöhung des Kapillardrucks verursachen.
Bei 14 Paaren wurde bei Tier A unter Belassung der kontralateralen Niere eine Nierenarterie mit einem Silberklipp gedrosselt. Dieses Tier hatte 1 - 2 Wochen nach der Operation in jedem Fall den höheren Blutdruck und die kleinere Natriumexkretionsrate. Das Plasmavolumen wurde bei 4 Paaren vor und nach Klammerung gemessen. Bei 2 Paaren war das PV des Tieres A vor der Operation größer als bei Tier B und in zwei Fällen kleiner. 1 - 2 Wochen nach der Operation hatte das PV des Tieres A um durchschnittlich 3,5 %, das des Tieres B um 10,2 % zugenommen. Daraus folgt, daß in jedem Fall das hypertensive Tier A Blut an sein Partner-

tier B abgibt, was auf Erhöhung des Tonus der Kapazitätsgefäße zurückzuführen ist.
RICHARDSON und GUYTON (53) fanden bei 10 Hunden, die 3 Wochen nach Anlegen einer Goldblattklammer und kontralateraler Nephrektomie hypertensiv waren, den statischen Druck (mean circulatory filling pressure) bei direkter Messung innerhalb weniger Sekunden nach akutem Herzstillstand auf 9,03 mm Hg erhöht (gegenüber 7,0 mm Hg bei 10 Normaltieren). Die Autoren nehmen an, daß die von GROLLMAN (54) und DOUGLAS (55) zu diesem Zeitpunkt gefundene Vergrößerung der Flüssigkeitsräume Ursache für die Erhöhung des statischen Drucks ist.
Eigene Untersuchungen an 12 hypertensiven Ratten, bei denen 9 Wochen nach Klammerung das Plasmavolumen deutlich vermindert war, zeigen bei direkter Messung des statischen Drucks (modifizierte Methode nach GUYTON) eine signifikante Erhöhung auf 8,74 $\pm$ 1,59 mm Hg gegenüber Werten von 6,87 $\pm$ 0,28 mm Hg bei 10 normotensiven Tieren (56).
Damit wurde die Annahme FLOYER's, daß bei der renovaskulären Hypertonie der Ratte eine Tonuserhöhung der Kapazitätsgefäße vorliegt, durch direkte Messung bestätigt. Die Konstriktion dieses Gefäßsystems ist eine der möglichen Ursachen für die Abnahme des Plasmavolumens in der späten Phase der renovaskulären Hypertonie.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 61 männlichen Wistar-Ratten, 42 Versuchstieren mit unilateralem Klammerungshochdruck und 19 scheinoperierten normotensiven Kontrolltieren, wurde das Erythrocytenvolumen mit $Chrom^{51}$ und das Plasmavolumen mit Jod^{125}-Albumin im Simultanmeßverfahren bestimmt.
In der ersten Versuchsreihe wurden die Bestimmungen des BV bei 12 hypertensiven Ratten (mittlerer systolischer Blutdruck 189,6 mm Hg) 3 Wochen nach Anlegen eines Nierenarterienklipps ohne kontralaterale Nephrektomie und bei 10 normotensiven Ratten (mittlerer systolischer Blutdruck 110,5 mm Hg) 3 Wochen nach Scheinoperation vorgenommen. Das mittlere Körpergewicht der Versuchstiere betrug 191,5 g, das der Kontrolltiere 195,3 g. Das mittlere PV ist bei den Hochdruckratten mit $5{,}17 \pm 0{,}37$ ml/100 g gegenüber $4{,}34 \pm 0{,}34$ ml/100 g bei den Kontrolltieren signifikant ($p < 0{,}001$) erhöht. Das EV sowie der Hämatokrit, der Körperhämatokrit und der Faktor zeigen keine signifikanten Unterschiede. Die Zunahme des BV bei hypertensiven Ratten 3 Wochen nach Klammerung beruht vorwiegend auf einer Vergrößerung des PV.

In der zweiten Versuchsreihe wurde das BV von 15 Hochdruckratten (mittlerer systolischer Blutdruck 199,0 mm Hg) 9 Wochen nach Anlegen eines Nierenarterienklipps ohne kontralaterale Nephrektomie und von 9 normotensiven Ratten (mittlerer systolischer Blutdruck 106,1 mm Hg) 9 Wochen nach Scheinoperation bestimmt. Das mittlere Körpergewicht der Versuchstiere betrug 238,0 g, das der Kontrolltiere 252,3 g. Das mittlere PV ist 9 Wochen nach Klammerung mit $3{,}88 \pm 0{,}34$ ml/100 g signifikant niedriger ($p < 0{,}001$) als bei den Kontrolltieren mit einem mittleren PV von $4{,}69 \pm 0{,}49$ ml/100 g. Bei Bezug auf das Körpergewicht zeigen sich für die Mittelwerte des EV keine Unterschiede zwischen den Kollektiven. Die bei den hypertensiven Ratten

9 Wochen nach Klammerung festgestellte signifikante Verminderung des BV beruht ausschließlich auf einer Abnahme des PV; entsprechend ist bei den hypertensiven Tieren der venöse Hämatokrit ($p < 0,01$) und der Körperhämatokrit ($p < 0,05$) signifikant erhöht. Der Quotient aus venösem Hkt und Körper-Hkt ist jedoch unverändert.

Zusätzlich wurde bei 15 hypertensiven Ratten (mittlerer systolischer Blutdruck 207,0 mm Hg) mit einem mittleren Körpergewicht von 310,5 g 9 und mehr Wochen nach Klammerung das BV bestimmt. Bei einem mittleren PV von $3,74 \pm 0,33$ ml/100 g beruht auch bei dieser Gruppe die Verminderung des BV auf einer isolierten Abnahme des PV.

- LITERATURVERZEICHNIS -

(1) SLATON, P.E., and E.G. BIGLIERI
Hypertension and hyperaldosteronism of renal and adrenal origin.
A. J. Med. 38, 324 (1965)

(2) FROHLICH, E.D., M. ULRYCH, R.C. TARAZI, H.P. DUSTAN, and I.H. PAGE
A hemodynamic comparison of essential and renovascular hypertension. Cardiac output and total peripheral resistance in supine and tilted patients.
Circulation 35, 289 (1967)

(3) OFFERMANN, B.
Blutvolumen und Hämatokrit bei essentieller und renovasculärer Hypertonie - mit besonderer Berücksichtigung der beginnenden Hypertonie.
Dissertation, FU Berlin (1968)

(4) FLOYER, M.A., and P.C. RICHARDSON
Mechanism of arterial hypertension.
Lancet I, 253 (1961)

(5) LEDINGHAM, J.M., and R.D. COHEN
Changes in the extracellular fluid volume and cardiac output during the development of experimental renal hypertension.
Canad. Med. Ass. J. 90, 292 (1964)

(6) -
Circulatory changes during the reversal of experimental hypertension.
Clin. Sci. 22, 69 (1962)

(7) WANG, L.
Plasma volume, cell volume, total blood volume and F_{cells} factor in the normal and splenectomized Sherman rat.
Am. J. Physiol., 196 (1), 188 (1959)

(8) HUANG, K., and J.H. BONDURANT
Simultaneous estimation of plasma volume, red cell volume, and thiocyanate space in unanesthetized normal and splenectomized rats.
Am. J. Physiol. 185, 441 (1956)

(9) WILSON, C., and F.B. BYROM
Renal changes in malignant hypertension; experimental evidence.
Lancet 1, 136 (1939)

(10) SCHNEIDER, H.
persönl. Mitteilung

(11) GROSS, F.
Experimentell renaler Hochdruck und experimenteller Hochdruck mit Nierenveränderungen.
Handbuch der Inn. Med. Band 8/ Teil 2, 3-34
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1968)

(12) MÜLLER - SEIFERT
Taschenbuch der Medizinisch-klinischen Diagnostik
Bergmann-Verlag München (1966)

(13) HAHN, P.F., J.F. ROSS, W.F. BALE, W.M. BALFOUR, and G.H. WHIPPLE
Red cell and plasma volume (circulating and total) as determined by radio-iron and by dye.
J. exper. Med. 75, 221 (1942)

(14) GRAY, S.J., and K. STERLING
The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium.
J. Clin. Invest. 29, 1604 (1950)

(15) LEDINGHAM, J.M.
persönl. Mitteilung

(16) DOERING, P.
Methodik und Ergebnisse der simultanen Bestimmung von Plasma- und Erythrocyten - Volumen mit Radiojod-Albumin und Cr^{51}-markierten Erythrocyten.
In Deutscher Röntgenkongress 1963, Teil A, 272, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)

(17) HEGGLIN, R., W. RUTISHAUSER, G. KAUFMANN, E. LÜTHY und H. SCHEU
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1962)

(18) FREUDENBERG, K.
Grundriß der medizinischen Statistik
Schattauer - Verlag, Stuttgart (1962)

(19) WANG, C.F., and D.M. HEGSTED
Normal blood volume, plasma volume and thiocyanate space in rats and their relation to body weight.
Am. J. Physiol. 156, 218 (1949)

(20) METCOFF, J., C.B. FAVOUR, and J.F. STARE
J. Clin. Invest. 24, 82 (1945)

(21) LEE, M.O.
Am. J. Physiol. 89, 24 (1929)

(22) ORMOND, A.P., and J.M. RIVERA - VELEZ
Blood volume in relation to body weight of the male rat using RISA.
Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 118, 600 (1965)

(23) DOCUMENTA GEIGY Wissenschaftl. Tabellen
6. Auflage, Basel (1960)

(24) OEFF, K. und A. KÖNIG
Das Blutvolumen einiger Rattenorgane und ihre Restblutmenge nach Entbluten bzw. Durchspülung. Bestimmung mit P^{32}-markierten Erythrocyten.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 226, 98 (1955)

(25) LEESON, D., and E.B. REEVE
J. Physiol. 115, 129 (1951)

(26) LEDINGHAM, J.M.
The distribution of water, sodium, and potassium in heart- and skeletal muscle in experimental renal hypertension in rats.
Clin. Sci. 12, 337 (1953)

(27) BLAKE, W.D., R. WEGRIA, H.P. WARD, and Ch. W. FRANK
Effect of renal arterial constriction on excretion of sodium and water.
Am. J. Physiol. 163, 422 (1950)

(28) PETERS, G.
Effects of val-5-angiotensin II-amide and of hydrochlorothiazide on the kidneys of renal hypertensive rats. Nephron 2, 95 (1965)

(29) GROSS, F., H. BRUNNER, and M. ZIEGLER
Renin - Angiotensin system, aldosterone, and sodium balance.
Recent Progr. Hormone Res. 21, 119 (1965)

(30) LOWITZ, H.D., K.O. STUMPE und B. OCHWADT
Natrium- und Wasserresorption in den verschiedenen Abschnitten des Nephrons beim experimentellen renalen Hochdruck der Ratte.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 304, 322 (1968)

(31) SELKURT, E.E.
Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion.
Circulation 4, 541 (1951)

(32) VERNEY, E.B., and WINTON, F.R.
zit. REIN, H. und M. SCHNEIDER, Einführung in die Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag (1960)

(33) THURAU, K., P. DEETJEN und K. KRAMER
Hämodynamik des Nierenmarks. II. Mitteilung. Wechselbeziehung zwischen vasculärem und tubulärem Gegenstromprinzip bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 270 (1960)

(34) GIRNDT, J. und B. OCHWADT
Nierendurchblutung, Durchblutung des Nierenmarkes und cortico-medullärer osmotischer Gradient beim experimentellen renalen Hochdruck der Ratte
Pflügers Arch. ges. Physiol. in Vorbereitung

(35) ZIEGLER, M., and F. GROSS
Effect of blood volume changes on reninlike activity in blood.
Proc. Soc. exp. Biol. 116, 774 (1964)

(36) GROSS, F.
Physiologie und Pathologie des Renin/Angiotensin-Systems.
Handb. der Inn. Med. Band 8/ Teil 2, 36-168
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1968)

(37) REGOLI, D., R. HESS, H. BRUNNER, G. PETERS, and F. GROSS
Interrelationship of renin content in kidneys and blood pressure in renal hypertensive rats.
Arch. Int. Pharmacodyn. 140, 416 (1962)

(38) GROSS, F., G. SCHAECHTELIN, H. BRUNNER, and G. PETERS
The role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and kidney function.
Canad. Med. Ass. J. 90, 258 (1964)

(39) SCHAECHTELIN, G., D. REGOLI, and F. GROSS
Bioassay of circulating renin-like pressor material by isovolemic cross circulation.
Am. J. Physiol. 205, 303 (1963)

(40) LEYSSAC, P.P.
The regulation of proximal tubular reabsorption in the mammalian kidney.
Acta Physiol. Scand. 70, Suppl. 291, 152 (1966)

(41) WAHL, M. W. NAGEL, H. FISCHBACH, and K. THURAU
On the application of the occlusion time method for measurements of lateral net fluxes in the proximal convolution of the rat kidney.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 298, 141 (1967)

(42) HORSTER, M., W. NAGEL, J. SCHNERMANN und K. THURAU
Zur Frage einer direkten Angiotensinwirkung auf die Natriumresorption im proximalen Tubulus und in der Henleschen Schleife der Rattenniere.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 292, 118 (1966)

(43) VANDER, A.J.
Inhibition of distal tubular sodium reabsorption by angiotensin.
Am. J. Physiol. 205, 133 (1963)

(44) OCHWADT, B.
Diskussionsbeitrag in K. THURAU
Intrarenal action of angiotensin.
in Renaler Transport und Diuretika
Internationales Symposion, Feldafing 1968
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1969)

(45) LOWITZ, H.D., K.O. STUMPE und B. OCHWADT
Funktion der oberflächlichen und juxtamedullären Nephrone bei chronischer Blutdruckerhöhung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, 63 (1969)

(46) STUMPE, K.O., H.D. LOWITZ und B. OCHWADT
Die Wirkung von Angiotensin II auf die tubuläre Natrium- und Wasserresorption der Ratte
Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, 63 (1969)

(47) OLSEN, N.S.
Chemical changes in experimental renal hypertension.
Am. J. Physiol. 161, 448 (1950)

(48) PASQUALINO, A., and G.H. BOURNE
Histochemical changes in kidneys and adrenals of rats made hypertensive by the Goldblatt method.
Nature 182, 1426 (1958)

(49) GROSS, F., und F. SULSER
Pressorische Substanzen in den Nieren experimentell hypertonischer Ratten.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 229, 374 (1956)

(50) -
Der Einfluß der Nebenniere auf die blutdrucksteigernde Wirkung von Renin und auf pressorische Substanzen in den Nieren.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 230, 274 (1957)

(51) BARTTER, F.C., A.G.T. CASPER, C.S. DELER, and J.D.H. SLATER
On the role of the kidney in control of adrenal steroid production.
Metabolism 10, 1006 (1961)

(52) SINGER, B., C. LOSITO, and S. SALMON
Aldosterone and corticosterone secretion rates in rats with experimental hypertension.
Acta endocr. 44, 505 (1963)

(53) RICHARDSON, T.Q., J.D. FERMOSO, and A.C. GUYTON
Increase in mean circulatory pressure in Goldblatt hypertension.
Am. J. Physiol. 207, 751 (1964)

(54) GROLLMAN, A., and A.P. SHAPIRO
The volume of the extracellular fluid in experimental and human hypertension.
J. Clin. Invest. 32, 312 (1953)

(55) DOUGLAS, B.H., A.C. GUYTON, J.B. LANGSTON, and V.S. BISHOP
Hypertension caused by salt loading:
II. Fluid volume and tissue pressure changes.
Am. J. Physiol. 207, 669 (1964)

(56) GOTZEN, R., G. SCHULTZE, und C. HERBERG
Statischer Druck bei der renovaskulären Hypertonie der Ratte.
in Vorbereitung

Tabelle A - N_1 - Normotone Ratten (3 Wochen nach Scheinoperation)

Nr.	Körpergewicht	RR	PV	EV	BV	venöser Hkt	Körper-Hkt	Faktor
	g	mm Hg		ml/100 g		%	%	
1 a	202	110	3,93	2,36	6,29	48,0	37,5	0,813
2 a	200	110	3,97	2,63	6,60	48,0	39,8	0,863
3 a	178	95	4,74	1,93	6,67	38,5	28,9	0,782
4 a	191	120	4,67	1,92	6,59	39,5	29,1	0,768
5 a	189	130	4,48	2,10	6,58	39,0	32,0	0,854
6 a*	179	110	4,54	1,80	6,34	37,0	28,3	0,798
7 a*	181	90	4,57	1,92	6,49	43,0	29,6	0,716
8 a	210	120	3,73	2,55	6,29	49,0	40,6	0,863
9 a	209	100	4,49	2,39	6,88	42,0	34,8	0,862
10 a	214	120	4,32	1,83	6,15	38,5	29,8	0,805
MW	195,3	110,5	4,34	2,14	6,49	42,3	33,0	0,812
S.D.(±)	13,5	12,6	0,34	0,30	0,20	4,5	4,8	0,034
MW-R**			4,30	2,28	6,58		34,8	0,843

Tabelle B - H_1 - Hypertone Ratten (3 Wochen nach Klipp)

1 b	175	180	5,34	2,60	7,94	42,0	32,7	0,811
2 b	185	180	4,78	2,88	7,66	44,0	37,6	0,889
3 b	189	180	5,44	2,16	7,60	43,0	28,4	0,687
4 b	187	185	5,33	2,09	7,42	41,5	28,1	0,706
5 b	178	210	5,30	2,13	7,43	41,0	28,6	0,726
6 b	206	180	4,49	4,74	9,23	45,0	51,4	1,189
7 b	221	180	4,48	3,21	7,69	37,0	41,7	1,174
8 b	173	190	5,37	1,90	7,27	39,0	26,1	0,698
9 b	181	200	5,54	1,83	7,37	37,0	24,8	0,698
10 b	199	210	5,15	1,86	7,01	41,0	26,5	0,672
11 b	212	180	5,47	1,87	7,34	38,0	25,5	0,699
12 b	190	200	5,39	2,01	7,40	42,0	27,2	0,675
MW	191,3	189,6	5,17	2,44	7,61	40,9	31,6	0,802
S.D.(±)	15,2	12,1	0,37	0,84	0,55	2,6	8,1	0,190
MW-R**			5,12	2,44	7,56		37,9	0,806

* 10 Min.-Wert prozentual nach t_o extrapoliert (s. S.12)

** berechnet mit Regressionsgeraden (s. S.11)

Tabelle C - H_2 - Normotone Ratten (9 Wochen nach Scheinoperation)

Nr.	Körper-gewicht	RR	PV	EV	BV	venöser Hkt	Körper-Hkt	Faktor
	g	mm Hg		ml/100 g		%	%	
1 c	216	115	4,85	1,86	6,71	37,0	27,8	0,783
2 c*	323	100	4,82	2,21	7,03	42,0	31,5	0,780
3 c	245	110	5,58	1,71	7,29	36,0	23,4	0,677
4 c	233	100	5,28	2,06	7,34	37,0	28,0	0,781
5 c*	227	110	4,40	2,65	7,05	39,0	37,7	1,006
6 c	214	110	4,28	1,68	5,96	40,0	28,2	0,733
7 c*	305	110	4,11	1,98	6,09	41,5	32,6	0,817
8 c	213	100	4,25	2,03	6,28	41,0	32,3	0,820
9 c	295	100	4,60	1,94	6,54	42,0	29,7	0,736
MW	252,3	106,1	4,69	2,01	6,70	39,5	30,1	0,792
S.D.(±)	43,3	6,0	0,49	0,29	0,51	2,3	4,0	0,088
MW-R**			4,75	1,84	6,59		28,0	0,752

Tabelle D - H_2 - Hypertone Ratten (9 Wochen nach Klipp)

1 d	223	200	3,78	2,21	5,99	51,0	36,8	0,752
2 d	235	200	3,84	1,84	5,68	42,0	32,4	0,803
3 d	243	210	4,09	2,29	6,38	41,0	35,8	0,910
4 d	223	200	4,26	1,95	6,21	43,5	31,4	0,750
5 d	208	190	4,30	2,24	6,54	42,0	34,2	0,849
6 d	216	185	4,00	2,40	6,40	50,0	37,5	0,781
7 d	180	205	3,70	2,22	5,92	47,5	37,6	0,823
8 d	255	165	4,32	1,59	5,91	36,0	26,9	0,779
9 d	269	170	4,06	1,53	5,59	35,0	27,4	0,815
10 d	245	175	3,81	1,71	5,52	40,0	31,0	0,807
11 d	237	230	3,66	2,10	5,76	46,0	36,5	0,826
12 d	228	230	3,88	1,81	5,69	44,0	31,7	0,751
13 d	277	180	4,10	1,77	5,87	41,5	30,2	0,785
14 d	273	210	3,20	2,51	5,71	50,0	43,9	0,915
15 d	262	230	3,19	2,18	5,37	46,5	40,5	0,908
MW	238,0	199,0	3,88	2,02	5,90	43,7	34,3	0,815
S.D.(±)	26,6	21,3	0,34	0,29	0,34	4,8	4,7	0,058
MW-R**			3,95	2,13	6,08		34,6	0,824

*/** s. S. 52

Tabelle E - H_3 - Hypertone Ratten (9 u. mehr Wochen nach Klipp)

Nr.	Körper-gewicht	RR	PV	EV	BV	venöser Hkt	Körper-Hkt	Faktor
	g	mm Hg		ml/100 g		%	%	
1 e	392	190	3,40	1,88	5,28	45,0	35,6	0,824
2 e	310	190	3,68	1,93	5,61	43,0	34,4	0,834
3 e	310	240	4,04	2,13	6,17	45,0	34,6	0,800
4 e	280	180	3,64	1,60	5,24	40,0	30,6	0,797
5 e	295	230	3,72	2,34	6,06	47,0	38,7	0,857
6 e	325	220	3,80	1,64	5,44	41,0	30,1	0,765
7 e	277	180	3,89	2,16	6,05	44,5	35,7	0,835
8 e	285	230	3,40	1,90	5,30	46,0	35,8	0,810
9 e	295	210	3,69	2,38	6,07	46,5	39,3	0,880
10 e	293	240	4,35	1,67	6,02	41,5	27,8	0,698
11 e	322	210	3,08	1,93	5,01	46,0	38,6	0,872
12 e	323	195	4,02	1,90	5,92	40,5	32,1	0,825
13 e	364	200	3,46	1,83	5,29	41,5	34,6	0,870
14 e	296	195	4,17	1,81	5,98	40,0	30,3	0,789
15 e	290	200	3,77	2,17	5,94	47,5	36,5	0,801
MW	310,5	207,0	3,74	1,96	5,70	43,7	34,3	0,817
S.D.(±)	31,0	20,0	0,33	0,43	0,22	2,1	3,9	0,049
MW-R**			3,86	2,05	5,91		35,0	0,834

** s. S.52

Die vorliegende Arbeit wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz ausgeführt.

Meinem geschätzten Lehrer

Herrn Professor Dr.med. Max Schwab

möchte ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Anregungen danken.

Herrn Dr.med. R. Gotzen danke ich für die Einführung in das methodische Vorgehen und das jederzeit entgegengebrachte Interesse an kritischer Diskussion.

Lebenslauf

Am 3. August 1944 wurde ich, Georg Schultze, als Sohn der Eheleute Dr. Werner und Magdalena Schultze in Hagenbach/Pfalz geboren.

Ich wurde 1950 in Dessau/Sachsen-Anhalt eingeschult. Die Reifeprüfung bestand ich 1963 am Karl-Friedrich Gymnasium in Mannheim.
Im Sommer 1963 begann ich das Medizinstudium an der Universität Heidelberg, an der ich nach dem WS 1963/64 die naturwissenschaftliche und nach dem SS 1965 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Danach studierte ich zwei Semester an der Freien Universität Berlin, ein Semester in Heidelberg und weitere drei Semester in Berlin, wo ich im März 1969 die ärztliche Prüfung bestand.

Von Mai bis Dezember 1969 war ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin beschäftigt.
Ab Juni 1968 führte ich bei Herrn Professor Dr.med. Schwab an der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin die vorliegende Arbeit aus.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33